

## シオノギ・低分子創薬化学賞

東京農工大学 教授 長澤 和夫氏

Kazuo Nagasawa

### (業績)「全合成を基盤とするグアニジンアルカロイド類の生物および化学的機能創出」

Creation of Novel Biological and Chemical Functions Based upon Total Synthesis of Guanidine Alkaloids



グアニジンアルカロイド類は、フグ毒 Tetrodotoxin (TTX) に代表されるように強力な生理活性を持つ化合物が多い。これはグアニジン官能基が生体高分子中のカルボン酸またはリン酸と強く相互作用するためと考えられる。長澤和夫氏は、グアニジンアルカロイド類の生体高分子との相互作用に起因する強力な生理活性に着目し、グアニジンアルカロイド類の全合成を基盤とする生命現象の解明、および創薬リードの創出を目的とした研究を展開してきた。これまでに Batzelladine 類、Crambescidin 類、Saxitoxin 類、Phakellin 類の各グアニジンアルカロイド類の全合成を達成した。さらに Batzelladine 類の活性発現機構解明、及び Saxitoxin 類から創薬リードの創出を志向した構造活性相関研究を展開した。一方グアニジンアルカロイド類の化学的機能の創出を目的とし、グアニジン有機触媒を開発し、当該触媒を用いた不斉反応を基軸とする天然物の全合成を達成するなど、これまでに顕著な研究成果を挙げてきた。以下にその業績の概要を示す。

#### 1. Batzelladine 類、Crambescidin 類の全合成と合成プローブを用いた標的タンパクの同定

Batzelladine 類および Crambescidin 類は、海綿から単離されたグアニジンアルカロイドであり、それぞれ対称性のよい三環性および五環性の環状グアニジン骨格をもつ。これらの構造について、環状ニトロニ対する二種のオレフィンの連続的な 1,3-双極子環化反応を基盤とする立体選択的な合成手法を確立した。本手法を基盤として、Batzelladine A の初の全合成、Batzelladine D、Batzelladine K、Crambescidin 359 の各全合成を達成した。また Batzelladine F の左側三環性グアニジン骨格の立体化学を、合成化学的手法により決定した。一方 Batzelladine 類の作用機序の解明を目的に、Batzelladine—Biotin プローブを合成し、これを用いることで Batzelladine 類の標的タンパクが CD4 であることを明らかにした。

#### 2. 貝毒 Saxitoxin 類の全合成と構造活性相関研究

貝毒 Saxitoxin (STX) 類は、TTX と同様、強力な電位依存性 Na チャネル阻害活性を示すグアニジンアルカロイドである。STX 類を合成するにあたり、温和な条件下での環状ビスグアニジン構造の構築法を開発した。本手法を基盤と

して、STX の全合成を達成した。加えて、do-STX、dc-STX、GTX3 の全合成も達成した。11-STX-ethanoic acid (SEA) は、C11 位に炭素-炭素結合を有する極めて特異な構造の STX 類縁体である。STX の C11 位に炭素-炭素結合を形成する独自の手法を開発し、SEA の初の全合成に成功した。また合成研究で得た知見を基に STX 誘導体を多数合成し、TTX 抵抗型チャネル Nav1.5 と非可逆的に相互作用する化合物の創製に成功した。

#### 3. Phakellin 類(PIA 系グアニジンアルカロイド)の全合成

Phakellin 類に代表されるピロロールイミダゾール系グアニジンアルカロイド(PIA)は Oroidin を生合成前駆体とする海産天然物群である。Phakellin 類を合成する上で、C10 位四級不斉 N,N-アミナル構造および C6 位不斉炭素の構築が鍵となる。C10 位は Overman 転位反応を利用することで、また C6 位の構築は、Pictet-Spengler 反応を活用することで、それぞれ選択的に構築する手法を開発し、これらを基盤として Dibromophakellin、Dibromophakellstatin の全合成、また Cylindradine A および Cylindradine B の初の全合成を達成した。

#### 4. グアニジンアルカロイド類の合成化学を基盤とする有機触媒の創製

天然物 Ptilomycalin A の母骨格をヒントにグアニジン有機触媒群を創製した。これらはイミンの不斉アルキル化、ニトロアルドール、水酸化、エポキシ化、ニトロマイケル、Friedel-Crafts の各不斉反応を効率よく触媒することを見出した。また開発した触媒反応を基盤に、Daunomycin、Camptothecin、Linorexepin、Rishirilide、Gracilamine の各天然物の不斉全合成を達成した。

以上のように、長澤氏は特異な構造を持つグアニジンアルカロイド類を合成するための手法を独自に開発しこれらの全合成を達成するとともに、それらの成果を基盤としたケミカルバイオロジー、創薬、有機触媒開発研究を展開してきた。これらの成果は国内外から高い評価を受けている。同氏の一連の研究は、有機合成化学の重要性に加え、創薬化学における基盤構築としても大きな意義をもつ。よって同氏の研究業績は有機合成化学協会シオノギ・低分子創薬化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

